

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2000-325028
(P2000-325028A)

(43) 公開日 平成12年11月28日 (2000. 11. 28)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード [*] (参考)
A 2 3 L 1/00		A 2 3 L 1/00	D
A 2 3 P 1/02		A 2 3 P 1/02	
A 6 1 K 9/46		A 6 1 K 9/46	
	47/30		47/30
	47/36		47/36

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-80130(P2000-80130)	(71) 出願人	591024694 マクニール・ピーピーシー・インコーポレ ーテッド MCNELL-PPC, INCORPOR ATED アメリカ合衆国ニュージャージー州08558 スキルマン・グラントビューロード199
(22) 出願日	平成12年3月22日 (2000. 3. 22)	(72) 発明者	ウォルター・ジー・ゴワン・ジュニア アメリカ合衆国オハイオ州43017ダブリ ン・ベックリーレイン298
(31) 優先権主張番号	0 9 / 2 8 2 8 5 9	(74) 代理人	100060782 弁理士 小田島 平吉
(32) 優先日	平成11年3月31日 (1999. 3. 31)		
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 安定な泡沫状組成物

(57) 【要約】

【課題】 医薬品の有効成分を送達するために良い味で急速に溶解するマトリックスの提供。

【解決手段】 ポリマー性起泡剤、多糖および医薬品有効成分を含んで成り、約0.4グラム/cm³未満の密度のそしゃく可能な組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ポリマー性の起泡剤；場合により非セルロース性多糖、溶媒を提供し、そして場合により医薬品有効成分を含んでもよく；該ポリマー性起泡剤、非セルロース性多糖、溶媒および場合により含んでよい医薬品有効成分を混合し；混合した混合物から泡沫分散体を形成し；該泡沫分散体を乾燥して密度が約0.40グラム／立方センチメートル未満の乾燥した泡沫を提供する、ことを含んで成る食料品の調製法。

【請求項2】 起泡剤を溶媒に溶解して該起泡剤の溶液を生成し、ガスの泡を起泡剤溶液に分散させて泡沫分散体を生成し、そして該泡沫分散体を乾燥させることを含んで成る食料品の調製法。

【請求項3】 ポリマー性起泡剤、多糖および医薬品有効成分を含んで成り、約0.40グラム／立方センチメートル未満の密度である食料品。

【請求項4】 少なくとも1つのポリマー性起泡剤；多糖、溶媒、医薬品活性材料を提供し；該ポリマー性起泡剤、非セルロース性多糖および溶媒を混合して分散体を形成し；分散体にガス泡を連行して泡沫を形成し；そして該医薬品活性材料を該泡沫と混合し；そして泡沫を乾燥して密度が約0.40グラム／立方センチメートル未満の乾燥した泡沫を提供する、ことを含んで成る食料品の調製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術】本発明は、食品材料として使用でき、あるいは医薬品、栄養化合物または他の生物活性材料の経口デリバリー用の賦形剤として使用できる乾燥した泡沫状組成物〔以後、泡沫状錠剤(foam tab)と呼ぶ〕に関する。本発明はまた、これらの組成物の調製法も包含する。

【0002】

【従来の技術】医薬品および栄養剤の剤形の開発における重要な観点は、使用の便利さである。この便利さにより、望ましい投薬処方で使用者のコンプライアンスは改善される。経口剤形の特に好都合な観点は、嚥下を補助するための水または他の液体を必要とせずこれらを消費することができる能力である。この利点は移動中の人または液体を容易に利用できない人にとって特に重要である。好適な携帯用の剤形は、噛み砕ける生成物または噛まずに口中で容易に溶解する生成物である。驚くべきことではないが、医薬品または栄養剤産業ではこのような便利な剤形の開発に多大な努力を費やしてきた。本発明の目的は、このような目的を経済的な汎用性のある製造法で達成することである。

【0003】引用により本明細書に編入する米国特許4,251,561第号明細書は、デキストロースおよびタンパク質材料から成る糖菓剤メルト(confection melt)を形成することにより調製される安定な曝気した糖菓剤の調

製を記載する。約75～110℃までに加熱したこのメルトは加圧下でガスを注入することにより曝気する。泡沫がダイから押出され、そして押出された材料は糖／タンパク質泡沫の固化後に所望の長さに切断することができる。この応用で良く作用するタンパク質の例には、ゼラチン、大豆タンパク質および卵アルブミンを含む。適当な香味料を添加することによりキャンディ製品が形成され得る。

【0004】引用により本明細書に編入する米国特許第4,714,620号明細書は、種々の空気を含ませた菓子組成物の製造を開示する。この方法は、フラッペ(アラビアガム、ゼラチン、水素化した澱粉加水分解物およびヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)を含む)を作成することから成る。シロップ(水素化した澱粉加水分解物、マンニトールおよび場合により増粘剤を含む)は180℃で煮ることにより調製される。次にこのシロップを約130℃に冷却し、そしてフラッペに低速で混合することにより加える。脂肪、香味料または着色剤のような他の材料は、場合により混合操作中に加えることができる。空気を含ませた製品は最終的な形に切断または形成され、そして包むことができる。この特許は薬剤、特に薬剤のコート粒子をこのような組成物に加えることを開示せず、恐らくこのような組成物の製造に関わる高温により、製造中に加えられる任意のコート薬剤粒子のコートリングの完全性が傷つき、それによりこのようなコート粒子で得られる味をマスキングする利点を無くすからであろう。

【0005】米国特許第5,393,528号明細書によれば、活性材料を鹽に送達するための泡沫は、HPMC、グリセリンおよび有効成分を混合し、混合しながら窒素ガスを導入して、泡状の泡沫を形成することにより調製できる。次に混合物を固体面上に起泡フィルムとして延ばす。あるいは泡状の泡沫を型の中に分配して、ダイアフラムのような形成されたデバイスを生成する。ポリエチレンオキシドまたはポリビニルアルコールを起泡剤としてHPMCの代わりに使用することができる。この特許ではこのような泡沫の経口消費について、あるいは有効成分のコート粒子をこのような泡沫に包含することについて検討していない。

【0006】泡沫化したイブプロフェンを含有する製剤が独国特許出願第19635676号明細書に開示されている。N-ビニルピロリドンおよび酢酸ビニルの混合コポリマーが、イブプロフェンとともに溶解された。このメルトを押出機に通しながら二酸化炭素ガスに含浸する。二酸化炭素は、メルトが押出機から出た後にメルトに含浸された泡を生じるように膨らむ。この泡沫中のイブプロフェンはポリマーと同時に溶解するので、おそらく泡沫を噛んだり、または口中で溶解させる時に、イブプロフェンの不快な味を口腔に与えるだろう。さらにトラップされた二酸化炭素の泡は苦い味を泡沫状錠剤に与え得る。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】従来技術の開示にもかかわらず、医薬品の有効成分を送達するために良好な味で急速に溶解するマトリックスを調製する必要性が依然存在する。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明は、タンパク質およびセルロース誘導体から選択されるポリマー性起泡剤；場合により非セルロース性多糖を含んで成り；そして好ましくは医薬品有効成分を含む可食性の乾燥した泡沫状組成物を提供し、ここで乾燥した泡沫の高密度は一般的に約0.40グラム/立方センチメートル未満である。また本発明は、好ましくは連行ガスの使用を含む組成物の調製法も提供する。連行ガスは乾燥した泡沫状錠剤中に均一に分散した泡を提供し、そして好適な態様では泡沫状錠剤は生成物を輸送するために適する型中のその場で(in situ)形成される。

【0009】本発明のポリマー性起泡剤に適する材料は当該技術分野では周知であり、そしてタンパク質、タンパク質加水分解物、セルロース誘導体または天然に存在する高分子を含む。適当なタンパク質加水分解物は、カゼイネート(casseinate)、乳清および植物タンパク質；ゼラチン、卵白ならびにそれらの混合物を含む。好適なタンパク質は噴霧乾燥ミルク生成物に由来するカゼイネートである。同様に本発明に有用な適当なセルロース誘導体は、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよび他の置換セルロース誘導体を含み、例えば米国特許第5,576,306号明細書(引用により本明細書に編入する)を参照にされたい。天然に存在する高分子は、アルブミンおよびカゼインを含む。ポリマー性起泡剤の混合物も使用することができる。

【0010】好適な態様では、本発明の組成物は天然または合成のいずれかの起源の非セルロース性多糖も含む。天然多糖が好適であり、キサンタンガム、寒天を含み、そして特に好適であるのはカラゲナンである。

【0011】泡沫状錠剤中のポリマー性起泡剤のレベルは、本質的に泡沫状錠剤マトリックスの総重量までとなることができ、賦形剤、保存剤、香味料等のさらなる材料を加える前に99重量パーセントより多くなることができ。より好ましくは泡沫状錠剤マトリックスは、ポリマー性起泡剤および非セルロース性多糖から成る。ポリマー性起泡剤 対 非セルロース性多糖の重量比は、一般的に約5.5対1；好ましくは約7.5～約30対1；そして最も好ましくは約9～約20対1である。

【0012】ポリマー性起泡剤および非セルロース性多糖は、溶媒中で混合される。溶媒はヒトが消費するのに適する任意の適当な溶媒であり、水、特に脱イオン水が最も好ましい。好適な態様では、医薬品の有効成分はポリマー性フィルム形成剤および非セルロース性多糖と、

乾燥後に泡沫状錠剤が形成されるまで混合しない。

【0013】本発明により調製される泡沫状錠剤の密度は、約0.15グラム/立方センチメートル(g/cc)～約0.35 g/cc；好ましくは約0.20～約0.30、そして最も好ましくは約0.22～約0.28g/ccの範囲であり、約0.26g/ccの平均値である。

【0014】乾燥後の泡沫状錠剤の溶媒含量は、約3重量パーセント未満；好ましくは2未満、そして最も好ましくは約1.0～約1.6重量パーセントである。

【0015】1種以上の医薬品または栄養材料をこの泡沫中に分散することができる。次に泡沫を乾燥して嚙むことができるか、または嚙まずに口中で容易に溶解する剤形を生成する。泡沫は乾燥前に型に分散させ、均一な剤形を生成することができる。あるいは泡沫は大きなシートまたはブロックで乾燥し、そして乾燥した泡沫を続いて個々の製剤単位に分割してもよい。医薬的な活性剤または栄養補助食品として有用な材料は泡沫を生成するために使用する溶液に加えることができ、またはそれらを泡沫が形成された後に加えることができる。乾燥した剤形へ薬剤を加えることには、幾つかの可能な利点がある。第1に加える薬剤の量を慎重に制御することができる。これは、送達される薬剤の量に変動をもたらす泡沫生成または分散法により調製される剤形に起こり得る重量変動を克服する。また乾燥した泡沫状製剤単位へ、溶液または溶媒中の分散物として薬剤を添加することにより、水中で不安定な薬剤の使用が可能となる。最後に乾燥した泡沫状剤形への薬剤の直接的な添加は、様々なレベルの薬剤を含有する製剤単位の製造を可能とし、あるいは種々の薬剤を乾燥した製剤単位の単一バッチの様々な部分に加えることができる。

【0016】医薬的な活性剤または栄養補助食品は、しばしば苦いまたは不快な味を呈し、嚙むか、または口中で溶解することを意図するこのような材料を用いて生成された製品を望ましくないものにする。したがって本発明にはこのような材料の不快な味をマスキングするために幾つかの手順も包含し得る。特に好適であるのは、液体またはポリマーフィルムを用いて被覆した粒状の医薬活性剤または粒状の栄養補助食品を包含することである。液体またはポリマーフィルムは、活性剤または補助食品が口中で溶解するのを防ぎ、これによりこの材料の味をマスキングする。このようなコート粒子は、乾燥前の任意の時点で泡沫に導入することができる。しかしこのような粒子の添加は、粒子が未乾燥泡沫中に存在する高い湿度レベルに暴露される時間の量を最小にすることから、乾燥のために泡沫が分配される直前が好ましい。このような粒子は好ましく泡沫にガス泡を連行するために必要な激しい攪拌または混合工程後に加える。この攪拌または混合はコート粒子の割れまたは破損を生じるかもしれない。さらにコート粒子を未乾燥泡沫の高湿度含量に長時間さらすと、溶解するコート粒子中の材料の量

が増し、そして液体泡沫部分に浸出する。

【0017】好適な方法は、最初に泡沫を乾燥させ、そして次に医薬または栄養材料を実質的に泡沫を崩壊させない液体または溶液として加えることから成る。この方法は大変低い用量で活性な材料、あるいは湿潤泡沫の乾燥工程中で失われるほど十分に揮発性の材料に特に好適である。ニコチンはこの様式で泡沫に有利に包含される材料の例である。加えて乾燥後の泡沫に活性材料を加えることの利点の1つは、用量を慎重に制御できる点である。活性材料が乾燥前の泡沫に加えられる時、活性材料の量は製剤単位に包含される泡沫の変動により、あるいは乾燥前の泡沫中の活性材料の非均一性により影響を受け得る。

【0018】コート粒子として有利に包含され得る医薬活性剤の例は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ロペラミド、ファモチジン、シメチジン、ラニチジン、ジフェニドラミン、プソイドエフェドリン、ロラチジン、アスピリンおよびエバスタチンならびにそれらの医薬的に許容できる塩を含む。他の医薬活性剤は、米国特許第5,446,070号明細書に開示され、その内容は引用により本明細書に編入する。コート粒子として有利に包含され得る栄養補助剤の例は、ナイアシンB、ビタミン類、ドコサヘキサエン酸、共役リノレン酸、フィトステロール、鉄塩および他の必須ミネラルの塩を含む。多数の他の薬剤をこの様式で泡沫状剤形に適用することができる。比較的低い治療量の薬剤が好ましい。または好適であるのは、この方法が不快な味の薬剤の味をマスキングすることを提供するものではないので、比較的に無味の薬剤である。

【0019】ガスが小さい泡として連行されるように激しく攪拌する条件下でポリマーまたは空気もしくは他のガスとポリマーを混合することにより泡沫を形成する方法は周知である。泡沫は泡沫中に包含され得る空気、不活性ガスおよび窒素、二酸化炭素、ヘリウム等のガス

(複数)の混合物の存在下で、ポリマー溶液を激しく攪拌することにより作成できる。あるいは市販されている泡沫生成装置を使用してもよい。例としてはオーケス社(Oakes Corporation)により製造されているフォーマーである。

【0020】攪拌および連行ガスの程度は、適当な密度の泡沫を提供するように慎重に制御しなければならない。この密度制御は、乾燥により生成する剤形の均一な重量を維持するために重要である。泡沫の乾燥は、安定な固体材料の生成をもたらす。乾燥は室温で大気にさらすか、またはオープン中にて好ましくは70℃未満、最も好ましくは50℃未満の温度で行うことができる。あるいは乾燥は凍結乾燥により行うこともできる。泡沫は乾燥前に正しい形に成型または注型することができる。また泡沫の中には十分に安定であるので、乾燥後に均一の区分に切断できるものもある。

【0021】さらに、糖または他の炭水化物材料を泡沫に溶解することができる。この糖または炭水化物は乾燥後の泡沫にさらなる嵩を加え、さらに糖または他の炭水化物の乾燥および結晶化は、乾燥した泡沫にさらなる強度を提供する。糖または他の炭水化物は乾燥した泡沫に甘味を付加することができ、あるいはそうではなくて泡沫の官能性の質を向上させることができる。使用することができる糖の例には、マルトース、ラクトース、シュクロース、デキストロースおよびトレハロース、ならびにマンニトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール等の糖-アルコールを含む。他の炭水化物の例には、マルトデキストリン、コーンシロップソリッド、可溶性澱粉等を含む。

【0022】他の材料も乾燥泡沫の味または物理的性質を向上させるために加えることができる。香味料を加えることができ：香味料の例はバニラ、オレンジ、オレンジクリーム、ストロベリーおよびラズベリーである。さらに天然又は人工の着色剤を加えてもよい。また人工甘味料を加えることもでき：このような甘味料は、糖を泡沫に加えることにより得られるレベルを越えて甘さのレベルを増すことができる。人工甘味料の例には、スクラロース、アスパルテーム、シクラメート、サッカリンおよびアセスルファームおよびそれらの塩を含む。種々の酸を加えて泡沫に快適な酸味を提供することができる。使用できる酸の例には、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸および2,4-ジヒドロキシ安息香酸を含む。さらにこのような酸の包含は、泡沫のpHを下げるためにも使用できる。これは特に酸性条件下では比較的不溶性のイブプロフェンのような材料に望ましい。この溶解性の低下により、泡沫中に溶解するイブプロフェンの量が減少し、これにより乾燥した泡沫の味が改善する。

【0023】さらに湿潤剤材料を加えて乾燥した泡沫の美的特性を向上させ、しかも乾燥した泡沫の破砕性を下げることができる。湿潤剤の例には、グリセロール、プロピレングリコールおよびポリグリセロールエステルを含む。または表面活性剤材料を加えて乾燥前後の泡沫の安定性を向上させることができる。望ましい表面活性剤の例には、置換ソルビタン誘導体のTWEEN(ICIアメリカズ)シリーズを含む。

【0024】多種類の成形材料を均一な泡沫状錠剤の製造に使用できる。金型またはトレイに加えて、限定するわけではないがポリ塩化ビニル(PVC)またはポリ塩化ビニリデン(PVDC)またはフルオロカーボンフィルム(アライド-シグナル：Allied-Signalから市販されているACLAR)のような通例のプリスターパッケージ材料を使用することができる。プリスターキャピティの内部は、シリコーン調製物のような剥離剤を用いて被覆され得る。泡沫状錠剤を乾燥するために適当な他の表面は、TEFLON-被覆シート、POREXポリエチレンシートおよびポリスチレンプラスチックシートまたは型を含む。乾燥し

た泡沫状錠剤の剥離は、このような表面にシリコン成形剥離剤、植物油、レンチン、グリセリンまたはタルクを泡沫を沈積させる前に被覆することにより強化され得る。グリセリンのような材料は泡沫の潤滑化および軟化、そして乾燥した剤形に破碎に対する柔軟性および抵抗性を付与するために役立つ。

【0025】本明細書を通して使用するように、液体泡沫は限定するわけではないが水を加えない (neat) 液体、溶液、懸濁液、乳液、分散液等を含むものと理解される。

【0026】

【実施例】以下の実施例は、本発明の具体的な態様として提供する。本発明の他の変更も、本発明の範囲から逸脱することなく当業者には容易に明らかとなるであろう。特に言及しないかぎり、すべての測定は重量であり、そしてgはグラムであると理解されたい。

実施例 1

噴霧乾燥した (SD) カゼイネートRC-200 (アメリカンカゼイン カンパニー: American Casein Company、バーリントン、ニュージャージー州) (10g) を、100mlの脱イオン水に加え、そして研究室用ミキサー(ジフィーミキサー社: JiffyMixer Co. Inc.、リバーサイド、カリフォルニア州) で20分間攪拌した。別にジェニュゲル (Genugel) CJカラゲナン (ハーキュルス社: Hercules Inc.、ウィルミントン、デラウェア州) (1g) を100mlの脱イオン水に加え、そして研究室用ミキサーで20分間攪拌した。この2つの溶液を800mlのビーカー中で合わせ、そして以下のさらなる材料を加えた: アスパルテーム 0.4g; 赤色色素 FD&C 40 0.1g; アルパイン クリーム 香味料 (Alpine Cream Flavor) 0.2g; ポリマーを被覆したアセトアミノフェン粒子 (ユーランド: Eurand、バングリア、オハイオ州) 38.5g。さらに脱イオン水を加えて混合物の重量を250gとした。

【0027】混合は研究室用ミキサーの最高速度でさらに30分間続行し、刃の位置を最高位にして刃の下面が最初の液体面の丁度下になるようにした。これにより最大のキャビテーション (泡の形成) が生じた。この混合により、約500立方センチメートル(cc)の均一な泡沫が生成した。この泡沫を0.59gのアリコートでプラスチック秤量ボートに分配し、そして一晩乾燥させた。

【0028】乾燥後、固化した泡沫状製剤単位はプラスチック秤量ボートから秤量ボートを曲げて容易に取り出された。各単位は約80mgのアセトアミノフェンを含有した。この製剤単位はバリバリした食感を有し、しかも噛むことにより口中で容易に溶解した。それらはわずかに苦い味を呈した。

実施例 2

SDカゼイネートRC-200 (25g) を、約100mlの脱イオン水に加え、そして研究室用ミキサーで20分間攪拌した。別にジェニュゲルCJカラゲナン (2.5g) を約100mlの脱イ

オン水に加え、そして研究室用ミキサーで20分間攪拌した。この2つの溶液を2リットルのビーカー中で合わせ、そして以下のさらなる材料を加えた: マンニトール 25.0g; アスパルテーム 2.0g; アルパイン クリーム 香味料 0.46g; 赤色色素 FD&C 40 0.1g; ポリマーを被覆したアセトアミノフェン粒子 90.9g。さらに脱イオン水を加えて混合物の総重量を500gとした。混合はジフィーLM刃を具備した研究室用ミキサーの最高速度でさらに30分間続行し、刃を最高位にて最大のキャビテーションを生成させた。約1600ccの安定な泡沫が得られた。この泡沫を秤量ボートに分配し、乾燥させ、そして製剤単位を実施例1に記載したように取り出した。製剤単位は細く挽いた外観を有し、そして口中で急速に溶解した。それらはクリーミーな香味を有し、そしてざらざらしていなかった。この製剤単位はわずかな圧力をかけた時、指の間で崩れた。

実施例 3

以下を300mlのビーカー中の31.4mlの脱イオン水に加えた: 噴霧乾燥したカゼイネートRC-200 1.57g; カラゲナン ジェニュゲルCJ 0.157g; マンニトール2080 (SPI ポリオールズ: Polyols、ニューキャスル、デラウェア州) 7.52g; アスパルテーム 0.154g; アルパイン クリーム 香味料 0.041g; 赤色色素 FD&C 40 0.006g; ポリソルベート80 (ICIアメリカズ) 0.05g; グリセロール 1.3g; ポリマーを被覆したアセトアミノフェン 9.4g。

【0029】混合は実施例2に記載したように行った。泡沫は秤量ボートおよび医薬品包装用のプラスチックブリスターキャビティに分配し、そして乾燥させた。製剤単位は秤量ボートに接着したが、ブリスターキャビティからは容易に取り出すことができた。この製剤単位は口中できわめて迅速に溶解し、良い食感および快適な後味であった。

実施例 4

以下の配合物をビーカー中で合わせた: 脱イオン水 82.0g; HPMC K35 (ダウケミカルズ: Dow Chemicals) 2.25g; HPMC E5 (ダウケミカルズ) 2.25g; カラゲナン ジェニュゲルCJ (ソース: SOURCE) 0.45g; マンニトール2080 15.85g; アスパルテーム 2.04g; 赤色色素 FD&C 40 0.01g; コートイブプロフェン粒子 (ソース) 26.0g; クエン酸 1.02g; グリセリン 2.0g; 黄色色素FD&C10 0.01g; オレンジ 香味料 0.42g; プロスイート粉末 (Prosweet Powder) (バージニアダーレ) 0.53g; アルパイン クリーム 香味料 1.5g; ステアリン酸 0.36g。

【0030】HPMCおよびカラゲナンは、残りの材料を加える前にジフィーミキサーで水に溶解した。混合は実施例2に記載したように行った。泡沫をブリスターキャビティに分配し、そして室温で乾燥させた。製剤単位はブリスターキャビティから容易に取り出すことができた。製剤単位は均一で、滑らかな錠剤であった。それぞれ100mgのイブプロフェンを含有した。それらは口中で中庸

の早さで溶解し、快適なオレンジの香味を呈した。

実施例 5

以下の配合物を調製した：脱イオン水 41.0g；HPMC K35 1.125g；HPMC E5 1.125g；カラゲナン ジェニュゲルCJ 0.225g；マンニトール2080 7.925g；アスパルテーム 0.5g；赤色色素 FD&C 40 0.05g；コートアセトアミノフェン粒子 11.5g；アルパイン クリーム香味料 1.5g；プロピレングリコール 1.425g。

【0031】HPMCは残りの材料を加える前に溶解した。混合は実施例2に記載したように行った。泡沫は2群のプリスターキャビティに分配した。1群は室温で乾燥させた。第2群は40℃に設定したオープン中で4時間乾燥させた。両群とも、多少弾性のある泡沫の密なケーキに砂糖衣をかけた食感の製剤単位を生成した。製剤単位はプリスターキャビティから容易に取り出すことができ、そして口中で迅速に溶解し、わずかに粘着性の食感およびわずかに苦い味であった。

実施例 6

以下の配合を250mlのビーカー中で合わせた：脱イオン水 31.4g；SD カゼインRC-200 1.88g；カラゲナン ジェニュゲルCJ 0.157g；マンニトール2080 7.52g；アスパルテーム 0.5g；アルパイン クリーム香味料 0.041g；プロピレングリコール 0.5g；グリセロール 1.3g；コートアセトアミノフェン粒子 9.8g；赤色色素 FD&C 40 0.005g。

【0032】カゼインおよびカラゲナンは最初に水に加え、そしてジフィーミキサーで水に溶解した。溶解後、ミキサーの速度を起泡が起こるように上げた。アセトアミノフェンおよび色素を除く残りの材料を上記の順序で加えた。泡沫の容積が約125～150立方センチメートルに達した後、ジフィーLM刃をミキサー内に配置し、そしてミキサーの速度を約200ccの泡沫容積を生成するように調整した。所望の泡沫レベルに達した後、アセトアミノフェンおよび色素を混合を続行しながら加えた。混合は泡沫中に色素が均一に分散するとすぐに止めた。0.5gのアリコート2群のプリスターキャビティに分配した。1群は室温で乾燥させ、そして第2群は50℃で乾燥させた。室温で乾燥させた製剤単位は、プリスターキャビティに強固に接着し、破壊せずには容易に取り出すことができなかった。対照的に、50℃で乾燥させた製剤単位は1固体の均一片としてプリスターから容易に取り出すことができた。

【0033】上記溶液を研究室用ミキサーを用いて泡沫に攪拌し、そして25gの炭酸カルシウムを加えた。泡沫はアリコートでガラスシート上に分配し、そして乾燥させた。泡沫は大変強いテクスチャーで、乾燥工程中に崩れなかった。製剤単位は口中で素早く溶解し、そして快適な香味を有した。

実施例 7

以下の準備した溶液を調製した：脱イオン水 31.4g；噴霧乾燥したカゼイン RC-200 1.88g；ジェニュゲルCJカラゲナン 0.157g；マンニトール2080 7.52g；アスパルテーム 0.5g；アルパイン クリーム香味料 0.041g；プロピレングリコール 0.5g；グリセロール 1.3g；赤色色素 FD&C 40 0.005g。

【0034】HPMCおよびジェニュゲルを水に加え、そして250mlのビーカー中で15分間攪拌した。次に混合物は標準的な刃を具備した研究室用ミキサーを用いて曝気して泡沫の形成を開始した。次にジフィー刃をミキサー内に配置し、そして残りの材料を提供した順序で加えた。泡沫はプラスチックプリスターキャビティに分配し、40℃に設定したオープン中で乾燥させた。

実施例 8

以下の材料を使用した：脱イオン水 82.0g；HPMC K35 2.25g；HPMC E5 2.25g；ジェニュゲルCJ 0.45g；マンニトール2080 15.85g；アスパルテーム 2.04g；グリセリン 2.0g；クエン酸 1.02g；オレンジ香味料 0.53g；プロスイート(Prosweet) 0.46g；アルパイン クリーム香味料 1.7g；炭酸カルシウム 56.0g。

【0035】生成した製剤単位は、乾燥工程中に崩れない大変細かい肌理の泡沫から成った。剤形の炭酸カルシウム含量は、乾燥重量基準で66%であった。生成物は優れた性質の味を有した。

【0036】【表1】

実施例 9

【0037】

【表1】

材料	A	B	C	D
ジェニュゲルCJ	0.45 g	-	0.45 g	0.45 g
HPMC K35	2.25 g	2.25 g	-	2.25 g
HPMC E5	2.25 g	2.25 g	2.25 g	-
マンニトール2080	11.64 g	11.64 g	11.64 g	11.64 g
脱イオン水	80.0 g	80.0 g	80.0g	80.0 g

【0037】上記配合の泡沫を、以下の手順により調製した：脱イオン水を高い300mlビーカー（パイレックス：Pyrex、No1040）に入れた。水をジフィーミキサー

で攪拌した。各材料を示した順序で加えた。この溶液は各材料を添加した後に20分間攪拌した。ミキサーは最後の材料を加えた20分後、最大速度に上げ、そして30分間

混合を続行した。各混合物のサンプルをブリストアキャピティに入れ、そして室温で一晩乾燥させた。

【0038】配合Aは、中程度および細かい泡から成る乾燥した泡沫を生じた。配合Bはわずかに結晶の外観をもつ乾燥した泡沫を生じた。配合CおよびDは、乾燥中に実質的に崩れた泡沫を生じた。

【0039】この実施例の組成物は、溶媒に溶解または懸濁した薬剤を乾燥した剤形に適用することにより薬剤を含有する剤形を調製するために使用することができる。好ましくは使用する溶媒または溶媒の組み合わせ物は、泡沫構造の崩壊をほとんど引き起こさないか、または引き起こさない。残存する溶媒は剤形から室温で、またはオープン中で乾燥することにより除去することができる。あるいは溶媒は凍結乾燥により除去してもよい。

【0040】例えば、ニコチンをアセトンに溶解し、そして溶液はマイクロピペットを用いて配合Aの乾燥した製剤単位の表面に適用することができる。最終的な剤形は好ましくは0.1mg~1.0mgのニコチンを、製剤単位の表

面に適用した溶液の量に依存して含む。

【0041】ニコチンヘミサルフェートをプロピレングリコールに溶解し、そして生成した溶液はマイクロピペットを用いて配合Aの製剤単位の表面に適用することができる。最終的な剤形は好ましくは0.1mg~2.5mgのニコチンを製剤単位の表面に適用した溶液の量に依存して含む。

【0042】乾燥した剤形への種々のレベルのニコチンの添加は、ニコチン剤形の濃度範囲を用いて、喫煙を止めることを望む個人に提供することができる。これは喫煙を止めるための「段階的」方法の使用を望む個人に特に有用であり、この方法はニコチン依存性から個人を離す方法として、継続的に摂取するニコチンの量を減らす。

実施例 10

【0043】

【表2】

	A	B	C
脱イオン水	82.0 g	82.0 g	82.0 g
グリセロール	2.0 g	2.0 g	2.0 g
HMPK K35	2.25 g	2.25 g	2.25 g
HPMC E5	2.25 g	2.25 g	2.25 g
ジェニュゲルCJ	0.65 g	0.65 g	0.65 g
アスパルテーム	2.04 g	2.04 g	2.04 g
マンニトール 2080	15.85 g	15.85 g	15.85 g
赤色色素 FD&C 40	0.01 g	0.01 g	0.01 g
黄色色素 FD&C 10	0.01 g	0.01 g	0.01 g
クエン酸	-	1.0 g	2.0 g
オレンジ香料	0.42 g	0.42 g	0.42 g
プロスイート	0.53 g	0.53 g	0.53 g
7M [®] インクリーム香料	1.5 g	1.5 g	1.5 g
コトイブ [®] ロフィン	22.0 g	22.0 g	22.0 g

【0044】泡沫状製剤単位は、上記配合から以下の手順で調製した：水およびグリセリンを400mlのビーカーに加え、そして低速でジフィーミキサーで攪拌した。次にHPMCおよびジェニュゲルを加え、そして混合を30分間、材料が溶解するまで続けた。マンニトールおよびアスパルテームを加え、そして混合物を約15分間攪拌した。次に混合物を泡沫容積が約250ccになるまで最高速度で混合した。混合速度を下げ、そして残りの材料を加えた。混合は混合物が均一になるまで続けた。サンプルをプラスチックブリストアに入れ、そして室温で乾燥し

た。

【0045】配合Aの製剤単位は外観が曇っており、そして小さいおよび中程度の大きさの乾燥した泡を含んでいた。対照的に、配合BおよびCのサンプルは外観が輝いており、そして小さくしかも均一な大きさの乾燥した泡の泡沫から成った。

実施例 11

【0046】

【表3】

	A	B	C
脱イオン水	82.0 g	82.0 g	82.0 g
グリセロール	2.0 g	2.0 g	2.0 g
HPMC K100	1.125 g	1.125 g	1.125 g
HPMC E5	2.25 g	2.25 g	2.25 g
ジェニュゲルGJ	0.65 g	0.65 g	0.65 g
アスパルテーム	2.04 g	2.04 g	2.04 g
マンニトール 2080	15.85 g	15.85 g	15.85 g
FD&C 赤40	0.01 g	0.01 g	0.01 g
FD&C 黄10	0.01 g	0.01 g	0.01 g
クエン酸	1.02 g	1.02 g	1.02 g
オレンジ香味料	0.42 g	0.42 g	0.42 g
プロスイート	0.53 g	0.53 g	0.53 g
アルパインクリーム香味料	1.5 g	1.5 g	1.5 g
グリシン	-	2.00 g	6.00 g
イブプロフェン	21.66 g	22.00 g	22.80 g

【0047】泡沫状製剤単位は、実施例10に記載した手順により調製した。配合AおよびBの製剤単位は同様の外観であり、製剤単位の上部に底部よりも小さい泡を含んだ。配合Cの製剤単位は、より大きな泡を含んだ。配合Cの製剤単位はグリシンを含まない配合Aよりも口中で迅速に溶解した。

実施例 1 2

泡沫状製剤単位は以下に提供する配合から、実施例10に記載した手順により調製したが、2,4-ジヒドロキシ安息香酸をグリセロールの添加直後に加えた：脱イオン水 29.57g；2,4-ジヒドロキシ安息香酸 0.46g；グリセロール 2.24g；HPMC K3 2.99g；HPMC E5 1.50g；ジェニュゲルCJ 0.13g；マンニトール 2080 13.46g；アルパインクリーム香味料 0.60g；バニラ 0.50g；アスパルテーム 0.67g；コートイブプロフェン 19.80g。

【0048】製剤単位は大きなエアポケットを含む粗い泡沫構造を有した。この単位は口中で迅速に溶解し、そして経口イブプロフェン剤形でしばしば遭遇する口の中で燃えるような感覚ならびに渴きを生じなかった。燃える感覚が無いのは、ジヒドロキシ安息香酸により酸性が口腔に付与されたために、イブプロフェンの比較的不溶性から生じたものであり得る。他の実験では、同様レベルのクエン酸がイブプロフェンに付随する燃える感覚の量を下げることが分かった。

実施例 1 3

以下の配合を調製した：脱イオン水 100.00g；SDカゼイネート RC200 5.00g；クエン酸 0.78g；キサンタンガム 1.00g；マンニトール 15.85g；アスパルテーム 2.04g；グリセリン 2.00g；オレンジ香味料 0.42g；プロスイート 0.53g；アルパインクリーム香味料 1.50g；コートアセトアミノフェン（ユーランド:Eurand）32.00g。

【0049】カゼイネートを400mlのビーカー中の水に加え、そして小さいプロペラ刃を用いて低速で5分間混合した。混合物は次に最大速度でジフィーミキサーを用いて30分間混合した。クエン酸を加え、そして混合を5分間続けた。次にキサンタンガムを加え、そして大きなジフィー刃をミキサーに取り付けた。混合は700rpmで約5分間続行した。次にマンニトールおよびアスパルテームを加え、そして混合をさらに15分間続けた。次に香味料、続いてコートアセトアミノフェンを加えた。泡沫を430mgのアリコートでシリコーン被覆したプラスチック表面に分配し、そして乾燥させた。各製剤単位は約80mgのアセトアミノフェンを含有した。乾燥した剤形は口中で迅速に溶解し、そして快適な風味を有した。

実施例 1 4

以下の配合を調製した：脱イオン水 289.00g；HPMC K3 11.50g；HPMC E5 18.78g；カラゲナンジェニュゲルCJ 0.96g；マンニトール 2080 86.21g；アルパインクリーム香味料 2.64g；チェリー香味料 0.64g；アスパルテーム 2.04g；コートイブプロフェン 74.14g。

【0050】イブプロフェンは、60/40の比率の酢酸セルロースおよびEudragit E-100で被覆した。このようなポリマーは26.4重量%のコート粒子を表した。水を60℃に加熱し、そしてHPMCを加えた。混合は低速（200～500rpm）で約5分間続行した。次にカラゲナンを加え、そして混合はそれが溶解するまで続けた。残りの材料を混合しながら加えた。混合物を35℃に冷却した。混合速度を2000rpmに上げてキャビテーションおよび起泡を生成した。起泡が始まった後、混合速度を下げ、そしてイブプロフェンを加えた。混合は85分間続行し、そして泡沫アリコートを一定の間隔で取り出した。アリコートは5mlの水の中で希釈し、そして生成した溶液は溶解したイブプロフェンについてアッセイした。これにより起泡工程

中にコート粒子から浸出したイブプロフェンの部分を測定した。以下の結果が得れた：

【0051】

【表4】

起泡時間の長さ(分)	溶解したイブプロフェンの量
5	0.26%
15	0.28%
25	0.31%
35	0.34%
45	0.32%
55	0.34%
65	0.39%
75	0.37%
85	0.37%

【0052】起泡工程中、比較的少ないイブプロフェンがコートイブプロフェン粒子から浸出し、この方法が口中で嘔む、または溶解するイブプロフェン剤形に付随する苦みおよび燃えるような渴きを最小にするための優れた方法であることを示す。

実施例 15

以下の組成の泡沫を、オーケスフォーマー (Oakes Foamer) で調製した：水 269.98g；グリセロール 21.08g；HPMC K3 35.72g；HPMC E5 14.05g；ジェニュゲルCJ 2.81g；マンニトール 126.46g；アルパイン クリーム香料 5.62g；バニラ 4.72g；アスパルテーム 6.30g；コートイブプロフェン 120.87g。以下の操作条件を装置で使用した：モーター速度、1000rpm；ローター速度、966rpm；気流速度、100立方センチメートル／分；気圧 平方インチ (psig) あたり 60ポンドの背圧、31psig。

【0053】泡沫はプラスチック秤量ボートに分配し、そして50℃にてオープン中で2時間乾燥させた。乾燥した泡沫状錠剤は堅い形状を有し、口中で迅速に溶解した。

実施例 16：成型による均一な泡沫状錠剤の形成

この実施例では以下の配合を使用した：水 200g；グリセロール 18g；HPMC K324g；HPMC E5 12g；マンニトール 100g；バニラ 4g；アスパルテーム 4g；コートアセトアミノフェン 138g。

【0054】調製はホーバートミキサー (Hobart mixer) 中で行った。水を約42℃に加熱し、そしてHPMC K3およびE5を200～500rpmで混合しながら加えた。混合はポリマーが溶解するまで続行した。次にグリセリンを混合しながら加えた。次にマンニトール、香料およびアスパルテームを加え、そして混合を均一な混合物が生成するまで続行した。混合物を約35℃に冷却した。混合速度を2000rpm以上に上げて起泡を誘導した。ポリマーを被覆したアセトアミノフェンをゆっくりと加え、そして混合は濃い泡沫が生成するまで続行した。

【0055】泡沫をクッキープレスに入れた。泡沫はグラファイトを浸漬させたTeflonフィルムで被覆したアル

ミニウム金型に重量により分配した。アルミニウム金型は泡沫を金型に加えるまで-80℃に保存にすることにより冷却した。分配した泡沫の量は、金型キャビティの上面からわずかに突出するようにした。非一粘着面で被覆したローラーを、金型の上面で回転させた。ローラーが泡沫を詰めるので、泡沫は型の領域内に合った。充填した金型の底は泡沫を凍結するための液体窒素に直接暴露された。分配後のこの迅速な凍結により、泡の合体および泡沫の崩れが最小になった。凍結後、泡沫状錠剤を金型から取り出し、そしてシリコーンを被覆したポリエチレンテレフタレートシート上に置いた。このシートを、50℃に加熱した強制エアオープン中に泡沫状錠剤が完全に乾燥するまで置いた。この方法により、形および質量が均一な泡沫状錠剤を得た。

実施例 17：アセトアミノフェンおよび共役リノレン酸を含有する泡沫状錠剤単位

以下の配合をこの実施例では使用した：水 248.3g、HPMC K3 29.8g、HPMC E5 14.9g、グリセリン 22.3g、マンニトール 124.1g、赤色色素# 336mg、D,L-リンゴ酸 1.862g、チェリー トルシル香料#34443 2.48g、アスパルテーム 0.03g、アセスルファム-K 0.93g、塩化ナトリウム 1.86g、コートアセトアミノフェン (ユーランド) 173.2g。調製はホーバートミキサーで行った。水を約42℃に加熱し、そしてHPMC K3およびE5を200～500rpmで混合しながら加えた。混合はポリマーが溶解するまで続けた。次にグリセリンを混合しながら加えた。次にマンニトール、香料、アスパルテームおよびアセスルファム-Kを加え、そして均一な混合物が生成するまで混合を続行した。混合物を約35℃に冷却した。混合速度を2000rpm以上に上げて起泡を誘導した。ポリマーを被覆したアセトアミノフェンをゆっくりと加え、そして混合は濃い泡沫が生じるまで続行した。

【0056】泡沫をクッキープレスに入れた。泡沫はグラファイトを浸漬させたTEFLONフィルムで被覆したアルミニウム型に重量により分配した。泡沫は50℃のオープン中で2時間乾燥させた。

【0057】ディスク形の乾燥した剤形を型から取り出し、そして逆転させた（すなわち型の底であった剤形側を上側にした）。200mgの共役リノレン酸（イリノイ州、レイク プラフのファルマニュートリエンツ:Pharma nutrientsから提供されたソフトゲルから得られる）を個々のディスク面に加えた。共役リノレン酸は乾燥した泡沫のマトリックスに5分以内で吸収された。泡沫の構造はこの油性材料の添加により弱くならず、そして油性材料はディスクから浸出しなかった。対照的に共役リノレン酸を乾燥中のディスクの外表面であった表面に加えた時、5分以内に生じる油の吸収はほとんど無く、そして加えた油の大部分が15分後でも表面に残った。

【0058】本発明の主な特徴および態様は、次の通りである。

【0059】1. ポリマー性の起泡剤；場合により非セルロース性多糖、溶媒を提供し、そして場合により医薬品有効成分を含み；該ポリマー性起泡剤、非セルロース性多糖、溶媒および場合により医薬品有効成分を混合し；混合した混合物から泡沫分散体を形成し；該泡沫分散体を乾燥して密度が約0.40グラム／立方センチメートル未満の乾燥した泡沫を提供する、ことを含んで成る食料品の調製法。

【0060】2. 医薬品活性材料が、味をマスキングするコーティングを用いて被覆されている粒子を含んで成る、上記1に記載の方法。

【0061】3. 沈積された泡沫が金型キャビティの開口を越えて突出し、そして突出した泡沫を圧縮して金型キャビティの開口で平らにした表面を提供する、上記2に記載の方法。

【0062】4. 医薬品材料が炭酸カルシウム、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ファモチジン、ナプロキセン、ケトプロフェン、プソイドエフェドリン、ジフェンヒドラミン、デキストロメトロファン、ロラタジンおよびロペラミドから成る群から選択される、上記1に記載の方法。

【0063】5. 起泡剤を溶媒に溶解して該起泡剤の溶液を生成し、ガスの泡を起泡剤溶液に分散させて泡沫分

散体を生成し、そして該泡沫分散体を乾燥させることを含んで成る食料品の調製法。

【0064】6. 医薬品活性材料または栄養材料が乾燥した泡沫分散体に加えられる、上記5に記載の方法。

【0065】7. 泡沫分散体が液体状の医薬品活性材料を加えた後に乾燥される、上記5に記載の方法。

【0066】8. 液体がグリセロールエステル、脂肪酸エステル、ポリグリセロールエステルまたは脂肪酸である、上記6に記載の方法。

【0067】9. 脂肪酸が共役リノレン酸、ガンマリノレン酸、ドコサヘキサエン酸またはエイコサペンタエン酸である、上記8に記載の方法。

【0068】10. ポリマー性起泡剤、多糖および医薬品有効成分を含んで成り、約0.40グラム／立方センチメートル未満の密度である食料品。

【0069】11. 少なくとも1つのポリマー性起泡剤；多糖、溶媒、医薬品活性材料を提供し；該ポリマー性起泡剤、非セルロース性多糖および溶媒を混合して分散体を形成し；分散体にガス泡を連行して泡沫を形成し；そして該医薬品活性材料を該泡沫と混合し；そして泡沫を乾燥して密度が約0.40グラム／立方センチメートル未満の乾燥した泡沫を提供する、ことを含んで成る食料品の調製法。

【0070】12. 医薬品活性材料が、味をマスキングするコーティングを用いて被覆されている粒子を含んで成る、上記11に記載の方法。

【0071】13. 沈積された泡沫が金型キャビティの開口を越えて突出し、そして突出した泡沫を圧縮して金型キャビティの開口で平らにした表面を提供する、上記11に記載の方法。

【0072】14. 医薬品材料が炭酸カルシウム、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、プソイドエフェドリン、ジフェンヒドラミン、デキストロメトロファン、ロラタジンおよびロペラミドから成る群から選択される、上記11に記載の方法。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷

C 0 8 J 9/30
C 0 8 K 5/00
C 0 8 L 5/00
101/00

識別記号

C F J

F I

C 0 8 J 9/30
C 0 8 K 5/00
C 0 8 L 5/00
101/00

テーマコード^{*} (参考)

C F J

(72)発明者 リチャード・デイ・フエグリー
アメリカ合衆国ペンシルベニア州18018ベ
スレーム・イーストブロードストリート
140

(72)発明者 ダニエル・マクティグ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19454ノ
ースウエールズ・ノースメインストリート
106

(72)発明者 トーマス・イー・ソックス
アメリカ合衆国ペンシルベニア州19002ア
ンブラー・ミーティングハウスロード1105